

# PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET  
Patentavdelningen



## Intyg Certificate

REC'D 14 NOV 2000

WIPO

PCT

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

10/070172

- (71) Sökande                      László Bense, Norsborg SE  
Applicant (s)
- (21) Patentansökningsnummer    0001075-1  
Patent application number
- (86) Ingivningsdatum              2000-03-27  
Date of filing
- (30) Prioritet begärd från        1999-09-01 SE 9903085-0

Stockholm, 2000-11-08

För Patent- och registreringsverket  
For the Patent- and Registration Office

  
Anita Södervall

Avgift  
Fee

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH  
REGISTRERINGSVERKET  
SWEDEN

Postadress/Adress  
Box 5055  
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone  
+46 8 782 25 00  
Vx 08-782 25 00

Telex  
17978  
PATOREG S

Telefax  
+46 8 666 02 86  
08-666 02 86

2000 -03- 2 7

sb/mw

ref.: SE 51388

5 Sökande: BENSE, László

10 **Användning av åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämne framställt ämne för tillverkning av ett medikament samt förfarande för behandling av obstruktiva lungsjukdomar**

## UPPFINNINGENS BAKGRUND OCH TIDIGARE TEKNIK

15 Föreliggande uppfinning avser en användning av åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämnen framställt ämne för tillverkning av ett medikament som skall tillföras en individ av en människa eller ett djur. Uppfinningen avser också ett förfarande för profylaktisk eller terapeutisk behandling av obstruktiva lungsjukdomar hos en individ av en människa eller ett djur.

20 Lungemfysem är en vanlig lungsjukdom som drabbar framförallt rökare. Sjukdomen karakteriseras av en permanent vidgning och förstöring de finaste luftrörens och lungblåsornas väggar. Lungemfysem är en mycket allvarlig sjukdom och förstörelseprocessen är irreversibel så att sjukdomen leder till en tilltagande svårighet att andas.

30 Lungemfysem tillhör en sjukdomsgrupp som brukar benämnas obstruktiv lungsjukdom på grund av att flödet i luftvägarna hindras av sjukdomen. Obstruktionen är den bakomliggande orsaken även till pulmonell barotrauma, inklusive spontan pneumothorax. Dessa sjukdomar har liknande symtom och lokaliserade effekter på lungvävnaden som lungemfysem.

2000 -03- 2 7

- Vid normal inandning vidgas luftrören och det motverkar obstruktionen i en viss grad. Vid den därefter följande utandningen komprimeras lungvävnaden, inklusive luftrören och en något mindre gasvolym kan därför strömma genom luftvägarna. Det leder till en ventileffekt då en viss jämnvikt uppstår. Med ett visst övertryck i luftvägarna och lungan kan obstruktionen övervinnas och den inandade gasmängden tömmas. Trycket i lungan är emellertid inte tillräckligt för att helt tömma lungan. Det finns alltid en viss mängd luft (residualvolym; normalt hos en vuxen individ omkring 500 ml) i lungan efter det första andetaget. Denna jämnvikt beror bland annat på och påverkas av det omgivande lufttrycket; desto mer ju svagare luftvägarna är, särskilt hos för tidigt födda, omogna barn.
- Vid rökning irriteras slemhinnan i luftvägarna och luftrören, vilket leder till slemhinnesvullnad. Slemhinnesvullnaden minskar luftvägarnas lumen, dvs obstruktion uppstår och därmed hindras luftflödet i luftvägarna. Detta leder till en ökning av den så kallade ventileffekten, till ett högre tryck i luftvägarna och lungan, och till en större residualvolym i lungan. Ökningen medför också en vävnadsförstörelse som ytterligare reducerar gasutbytet dvs andningsförmågan. Ifall nikotin eller nikotinliknande ämnen tillföres icke via andningen åstadkommes en kärlsammandragande, slemhinneavsvällande effekt som minskar obstruktionen.
- Pulmonell barotrauma fås p.g.a. en sådan vävnadsförstörelse av det inre trycket. Pulmonell barotrauma kan i princip avse en enda alveol eller en minsta luftväg, eller flera små alveoler inom lungan. Om denna vävnadsförstörelseprocess blir utbredd i hela lungan talar vi om lungemfysem. I de fall då luften samlas diffust i själva lungvävnaden har vi ett interstitiellt emfysem eller avgränsat en bulla (blåsa). Om luften samlas intill lungsäcken avgränsat talar vi om subpleural bleb. Luften kan också komma till mellangärdet och vi har s.k. pneumomediastinum eller intill hjärtsäcken; pneumopericardium. Om vävnadsförstörelsen går så långt att lungsäcken går sönder får vi en spontan pneumotho-

2000-03-27

rax (SP). Med hänsyn till att patofysiologiska förändringar i lungan har dokumenterats vid SP är det icke längre relevant att kalla SP för lungsäckens sjukdom.

5 Obstruktionen leder till en vidgning i en lungdel och därmed till en kompression av den omkringliggande lungdelen. En sådan vidgning och kompression är irreversibel hos en rökare även om denne skulle sluta röka. Om den omkringliggande komprimerade lungdelen är mycket stor skulle kirurgi kunna komma i fråga för  
10 att avlägsna en stor blåsa av betydelse och därmed skapa utrymme för andningsarbetet. Det är emellertid ytterst sällsynt att en patient är lämpad för en sådan operation, varför väntad effekt är långt ifrån optimal.

15 Vävnadsförstörelsen kan vara lokaliserad till lungans övre del p.g.a. luftvägsanomali vid spontan pneumothorax eller till lungans nedre del vid alfa-1-antitrypsin (AAT)-brist. AAT är ett enzym som skyddar de elastiska fibrerna i lungan. Fibrerna är utsatta för den största belastningen i den nedre delen där lungans  
20 största vidgning äger rum när vi andas. Om den skyddande effekten upphör förloras elasticiteten och detta syns lätt på denna mest belastade vävnadsdelen.

25 Förstörelsen kan också bli generell utan vare sig anomali eller av AAT-brist p.g.a. rökning.

Bilateral bronkial anomali är en anatomisk medfödd obstruktion med en karaktäristiskt förändrad förgreningsstruktur av luftvägarna och denna obstruktion kan ökas med rökning. Bilateral  
30 bronkial anomali kan idag påvisas med i sig kända diagnosmetoder, exempelvis med hjälp röntgenbilder som visar den bronkiella strukturen hos en patient. Luftvägarna består av luftrör som från huvudbronken förgrenar sig till allt mindre luftrör. Det första luftröret bildar den första generationens luftrör, luftrören efter  
35 den första förgreningen kallas den andra generationens luftrör, efter den andra förgreningen den tredje generationens luftrör

- o.s.v. Bilateral bronkial anomali innebär att den tredje generationens luftrör saknas hos individen och är ersatta med mycket karaktäristiska, oregelbundna avsmalnande förbindelser. Luftutbytet till och särskilt från lungblåsorna kommer således att hindras av denna defekta bronkiella struktur, vilken är identifierbar.

#### SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN

- Ändamålet med föreliggande uppfinning är att tillhandahålla ett medel som motverkar sådana obstruktiva lungsjukdomar antingen profylaktiskt eller terapeutiskt.

- Detta ändamål uppnås genom användande av åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämne framställt ämne för tillverkning av ett medikament som skall tillföras en människa eller ett djur i syfte att profylaktiskt eller terapeutiskt motverka obstruktiva lungsjukdomar.

- Sökanden har insett att nikotin, om det tillförs icke via inandning, har en hämmande effekt på utvecklingen av luftvägsobstruktion som följs av lungvävnadens irreversibla substansförlust, elasticitetsförlust och vidgning, dvs. av de negativa effekter som uppstår vid lungemfysem, pulmonell barotrauma och spontan pneumothorax. Genom att tillföra nikotin till kroppen hos personer som lider av lungemfysem är det således möjligt att hindra eller begränsa sjukdomens utveckling. Nikotin bör även ha en profylaktisk verkan, dvs. uppkomsten av lungemfysem hos personer som löper risk att få denna sjukdom, exempelvis rökare som har slutat röka, kan hindras genom tillförsel av nikotin dock ej via luftrören, respiratoriska organen.

- Bestämningen åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämne framställt ämne skall tolkas vitt och i denna bestämning innefattas väsentligen rent nikotin, nikotinföreningar, nikotinbesläktade föreningar, nikotinderivat, intermediära metaboliter av nikotin och/eller nikotinföreningar, nedbrytningspro-

dukter från nikotin eller nikotinföreningar med helt eller delvis identiska, liknande effekter.

5 Nikotin verkar via nikotinreceptorer dels i vegetativa system och  
dels i musklerna. Nikotinet har på blodkärnen först en irriterande  
(kärlsammandragande) verkan. Blodkärllsammandragningen leder  
till en slemhinneavsvällning i luftvägarna, vilken motverkar  
obstruktionen. Om nikotin tillförs i betydligt högre doser än vad  
som avses med föreliggande uppfinning fås en förlamning  
10 (kärllavslappning) via de vegetativa ganglionerna och det centrala  
nervsystemet.

I enlighet med en utföringsform av uppfinningen skall nikotinet  
tillföras blodet. Det är väsentligt att nikotinet når lungorna via  
15 blodet och inte via inandningen. Den positiva effekten av nikotin  
på sjukdomen lungemfysem kan således inte uppnås om nikotin  
tillförs via tobaksrök. Det är emellertid inte uteslutet att nikotinet  
har en positiv effekt om det tillförs blodet direkt samtidigt som  
patienten röker även om den positiva effekten i detta fall kommer  
20 att reduceras.

Enligt en ytterligare utföringsform av uppfinningen kan nikotinet  
administreras via den gastrointestinala kanalen, transdermalt,  
intravasalt, intranasalt eller intravaginalt. Nikotinet kan således  
25 tillföras på en mängd olika sätt utom via luftvägarna och lungorna.  
Exempelvis kan nikotinet tillföras med hjälp av plåster,  
spray, stolpiller, piller som skall sväljas eller i form av tuggtabletter  
eller sugtabletter, vilket är känt i samband med rökavvänjning.  
Enligt ett ytterligare exempel kan nikotinet administreras  
30 med hjälp av inhalering på så sätt att det mesta av nikotinet  
tas upp av slemhinnorna i (gastrointestinala kanalen) munnen

Enligt en ytterligare utföringsform av uppfinningen är nämnda  
nikotinbaserade ämne och/eller ur dessa ämnen framställda ämnen  
35 upptaget i ett bindemedel. Ett sådant bindemedel kan

medge en långsam administrering av den aktiva nikotinsubstansen, så kallad "slow release".

- 5 Enligt en ytterligare utföringsform av uppfinningen är användningen avsedd för nämnda individ som har en medfödd bilateral bronkial anomali. Såsom nämndes inledningsvis kan förstörelsen av lungvävnaden p.g.a. rökning bli generell utan vare sig anomali eller av AAT-brist. Sökanden har emellertid kommit fram till att risken för allvarliga obstruktioner i lungorna, vilken leder
- 10 till pulmonell barotrauma, såsom spontan pneumothorax och lungemfysem, är väsentligt högre för rökare som har en medfödd bilateral bronkial anomali än för rökare som inte har en sådan anomali. Denna risken torde vara i storleksordning 2000 – 3000 % högre för rökare med, än rökare utan bilateral bronkial
- 15 anomali. Den bildade strukturen hos en bilateral bronkial anomali är associerad med en annorlunda funktion, såsom ventilation, perfusion, samt en hög sensibilitet för yttre faktorer såsom rökning.
- 20 Ändamålet uppnås också med ett förfarande för profylaktisk eller terapeutisk behandling av obstruktiva lungsjukdomar hos en individ av en människa eller ett djur, varvid nämnda individ tillföres ett nikotinbaserat ämne.

## 25 BESKRIVNING AV UTFÖRINGSFORMER AV UPPFINNINGEN

- Det har gjorts undersökningar som visar på en inverterad korrelation mellan rökvanorna hos gravida kvinnor och risken för pulmonell barotrauma hos kvinnornas nyfödda barn. Således har
- 30 nyfödda barn hos rökande kvinnor en lägre benägenhet att få pulmonell barotrauma än nyfödda barn hos kvinnor som ej röker. Undersökningar visar också att foster hos kvinnor som röker har nikotin i blodet. Detta omvända samband indikerar således att nikotin kan motverka obstruktiva lungsjukdomar.

Det är känt att utnyttja nikotin, dvs 3-(1-metyl-2-pyrrolidyl) pyridin för rökavvänjning, dvs för att minska abstinensbesvären. Den nu föreslagna användningen i enlighet med föreliggande uppfinning kan således betraktas som en andra medicinsk indikation. Den ovan nämnda medicinska effekten kan uppnås hos rökare som röker, rökare som håller på att sluta att röka, rökare som har slutat att röka fram till dess sjukdomsrisk har avtagit, individer med lungobstruktion och när man önskar reducera obstruktionen i kvarvarande delar av lungorna och/eller när någon annan behandling inte är tillgänglig.

Det är naturligtvis viktigt att mängden tillfört nikotin anpassas till den individ som skall erhålla medikamentet. En lämplig dosering för att uppnå den önskade effekten kan vara 1-100mg/24h, företrädesvis 5-50mg/24h, exempelvis 7mg/24h, 14mg/24h eller 21mg/24h. Dessa doser avser ett medikament med nikotin i väsentligen ren form. En sådan dosering kan exempelvis uppnås med hjälp av tabletter av den typ som kallas "slow release". Sådana tabletter kan innehålla ett bindemedel som medger långsamt frigörande av den aktiva nikotinsubstansen. Tabletterna är lämpligen utformade så att patienten skall ta en eller två tabletter per dygn. Doseringen kan också uppnås med ovan nämnda plåster eller med tuggtabletter som även kan innehålla smakämnen, konsistensgivare och/eller något bindemedel som har förmåga att binda nikotinet och medge att det frigörs med lämplig hastighet. Nikotinet kan föreligga i väsentligen fri form i något sådant bindemedel, vara kemiskt bundet till något ämne eller någon nikotinförening, eller såsom ett nikotinderivat.

Till skillnad från medikament för rökavvänjning eftersträvas med föreliggande uppfinning ej något snabbt nikotintillskott när patienten lider av abstinens utan snarare en långsam och över tiden jämn doseringshastighet för att uppnå en jämn plasmakoncentration och biotillgänglighet.



Uppfinningen är inte begränsad till de givna exemplen utan kan varieras och modifieras inom ramen för de efterföljande patentkraven.

2000-03-27

Patentkrav

1. Användning av åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämne framställt ämne för tillverkning av ett medikament som skall tillföras en individ av en människa eller ett djur i syfte att profylaktiskt eller terapeutiskt motverka obstruktiva lungsjukdomar.  
5
2. Användning enligt krav 1, varvid medikamentet tillförs via blodbanan.  
10
3. Användning enligt krav 2, varvid medikamentet är avsett att administreras via den gastrointestinala kanalen.
4. Användning enligt krav 2, varvid medikamentet är avsett att administreras transdermalt.  
15
5. Användning enligt krav 2, varvid medikamentet är avsett att administreras intravasalt.  
20
6. Användning enligt krav 2, varvid medikamentet är avsett att administreras intranasalt.
7. Användning enligt krav 2, varvid medikamentet är avsett att administreras intravaginalt.  
25
8. Användning enligt något av de föregående kraven, varvid nämnda syfte är att motverka lungemfysem.
9. Användning enligt något av de föregående kraven, varvid nämnda nikotinbaserade ämne innefattar väsentligen rent nikotin.  
30
10. Användning enligt något av de föregående kraven, varvid nämnda nikotinbaserade ämne innefattar nikotinderivat, inter-  
35

2000-03-27

mediära metaboliter av nikotin eller nedbrytningsprodukter från nikotin.

5 11. Användning enligt något av de föregående kraven, varvid nämnda nikotinbaserade ämne och/eller ur dessa ämnen framställda ämnen är upptaget i ett bindemedel.

10 12. Användning enligt något av de föregående kraven, varvid nämnda individ har en medfödd bilateral bronkial anomali.

13. Förfarande för profylaktisk eller terapeutisk behandling av obstruktiva lungsjukdomar hos en individ av en människa eller ett djur, varvid nämnda individ tillföres ett nikotinbaserat ämne.

15 14. Förfarande enligt krav 13, varvid medikamentet tillförs via blodbanan.

20 15. Förfarande enligt krav 14, varvid medikamentet är avsett att administreras via den gastrointestinala kanalen.

16. Förfarande enligt krav 14, varvid medikamentet är avsett att administreras transdermalt.

25 17. Förfarande enligt krav 14, varvid medikamentet är avsett att administreras intravasalt.

18. Förfarande enligt krav 14, varvid medikamentet är avsett att administreras intranasalt.

30 19. Förfarande enligt krav 14, varvid medikamentet är avsett att administreras intravaginalt.

20. Förfarande enligt något av kraven 13 till 19, varvid nämnda individ har en medfödd bilateral bronkial anomali.

35

2000-03-27

Sammandrag

Uppfinningen avser en användning av åtminstone ett nikotinbaserat ämne och/eller ett ur detta ämne framställt ämne för tillverkning av ett medikament som skall tillföras en individ av en människa eller ett djur i syfte att profylaktiskt eller terapeutiskt motverka obstruktiva lungsjukdomar, i synnerhet lungemfysem. Medikamentet är avsett att tillföras via blodbanan och administreras via den gastrointestinala kanalen, transdermalt, intravaskulärt, intranasalt eller intravaginalt. Uppfinningen avser också ett förfarande för profylaktisk eller terapeutisk behandling av obstruktiva lungsjukdomar hos en individ av en människa eller ett djur, varvid nämnda individ tillföres ett nikotinbaserat ämne.

15